

Requested Patent: DE3736092A1

Title:

MEASURING DEVICE FOR CONTINUOUSLY DETERMINING THE GLUCOSE CONCENTRATION IN INTERSTITIAL LIQUIDS ;

Abstracted Patent: DE3736092 ;

Publication Date: 1989-05-03 ;

Inventor(s): WEILER NORBERT (DE); BARNIKOL WOLFGANG PROF DR DR (DE) ;

Applicant(s): BARNIKOL WOLFGANG (DE) ;

Application Number: DE19873736092 19871024 ;

Priority Number(s): DE19873736092 19871024 ;

IPC Classification: A61B5/14; A61M5/16; G01N21/21; G01N33/487 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:

Device for continuously measuring the glucose concentration of an ultrafiltrate of the interstitial liquid by determining its optical rotation, consisting of a light source (LQ), a measuring cuvette (MK) which is arranged in the emitted light beam and has a polariser (PO) and an analyser (AN), and a comparison cuvette (VK) likewise arranged in a comparison light beam, as well as an optodetector (LD) for measuring the light intensity behind the cuvettes. The two cuvettes are equipped longitudinally with a semipermeable diaphragm and contain the ultrafiltrate which is to be examined for glucose. A comparison of the intensity of the measurement beam and comparison beam yields the signal for the glucose concentration which follows the blood sugar concentration virtually without delay.

Best Available Copy

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑪ DE 37 36 092 A1

⑯ Int. Cl. 4:

A 61 B 5/14

A 61 M 5/16

G 01 N 21/21

G 01 N 33/487

DE 37 36 092 A1

⑯ Aktenzeichen: P 37 36 092.2

⑯ Anmeldetag: 24. 10. 87

⑯ Offenlegungstag: 3. 5. 89

⑯ Anmelder:

Barnikol, Wolfgang, Prof. Dr. Dr., 6500 Mainz, DE

⑯ Vertreter:

Wolff, H., Dipl.-Chem. Dr.jur.; Beil, H., Dr.jur.,
Rechtsanwälte, 6230 Frankfurt

⑯ Erfinder:

Barnikol, Wolfgang, Prof. Dr. Dr., 6500 Mainz, DE;
Weiler, Norbert, 6754 Otterberg, DE

⑯ Meßvorrichtung zur kontinuierlichen Bestimmung der Glukose-Konzentration in interstitiellen Flüssigkeiten

Vorrichtung zur kontinuierlichen Messung der Glukose-Konzentration eines Ultrafiltrats der interstitiellen Flüssigkeit durch Ermittlung ihrer optischen Rotation, bestehend aus einer Lichtquelle (LQ), einer im emittierten Lichtstrahl angeordneten Meßküvette (MK), welche einen Polarisor (PO) und einen Analysator (AN) aufweist, und einer ebenfalls in einem Vergleichslichtstrahl angeordneten Vergleichsküvette (VK) sowie einem Lichtdetektor (LD) zur Messung der Lichtintensität hinter den Küvetten. Beide Küvetten sind längsseitig mit einer semipermeablen Membran ausgestattet und enthalten das auf Glukose zu untersuchende Ultrafiltrat.

Durch Intensitätsvergleich von Meß- und Vergleichsstrahl wird das Signal für die Glukose-Konzentration erhalten, welches praktisch verzögerungsfrei der Blutzuckerkonzentration folgt.

DE 37 36 092 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Meßvorrichtung zur kontinuierlichen Bestimmung der Glukose-Konzentration in interstitiellen Flüssigkeiten durch Ermittlung ihrer optischen Rotation mit einem echten Zwei-Strahl-System, welche zur Implantation geeignet ist.

Die Regulation des Blutzuckergehaltes erfolgt durch negative Rückkopplung zwischen momentaner Glukosekonzentration des Blutes und Insulinfreisetzung. Die Freigabe erfolgt aus den β -Zellen der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. Im Bereich der Langerhansschen Inseln befindet sich ein Kapillarsystem, in welchem die Glukose-Konzentrationsmessung und Informationsvermittlung an die β -Zellen stattfindet (sog. biologischer Glukose-Detektor).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus (insbesondere vom Typ I: Pankreas-Insuffizienz mit Insulin-Mangel) ist die Blutzuckerregulation durch die teilweise Zerstörung der β -Zellen nicht mehr gewährleistet. Als Folge hiervon treten häufig Schwankungen der Glukose-Konzentration auf, welche nicht durch portionsweise Verabreichung von Insulin zu beheben sind und dadurch zu schweren akuten Störungen (hyperglycaemisches und hypoglycaemisches Koma) und zu Langzeitschäden (Durchblutungsstörungen, Nierenfunktionsstörung, Retinopathia diabetica) führen.

Eine dauerhafte Beseitigung dieser Störungen könnte durch den Einsatz einer künstlichen β -Zelle erreicht werden: In Analogie zum biologischen System müssen sich diese künstlichen β -Zellen aus einem Glukose-Detektor und einer Insulinpumpe sowie einer elektronischen Informationsvermittlung zwischen beiden zusammensetzen. Dabei dient das vom kontinuierlich anzeigen Glukose-Detektor ermittelte Signal der Glukosekonzentration der Steuerung der Insulinpumpe. Mittels einer so erzielten Abstimmung zwischen momentanem Glukosespiegel und erforderlicher Insulinmenge können akute Schwankungen des Glukosespiegels und somit nachfolgende Störungen inklusive Langzeitschäden vermieden werden.

Geräte dieser Art wurden bisher, teils implantiert, teils extern angewendet, in klinischen Betrieben eingesetzt. Während Insulinpumpen mit ausreichender Präzision und Stabilität zur Verfügung stehen, konnte bisher jedoch kein Glukose-Detektor als wesentliches Bauelement einer künstlichen β -Zelle entwickelt werden, welcher allen Anforderungen (wie z. B. spezifische Anzeige, Biokompatibilität, ausreichende Korrelation der gemessenen und der tatsächlichen Glukose-Konzentration) genügt, insbesondere konnte das Problem der Langzeitstabilität bisher nicht zufriedenstellend gelöst werden.

Zur kontinuierlichen Messung der Glucose-Konzentration mittels obengenannter Detektoren wurden meist elektrochemische Verfahren angewendet. Eine Übersicht hierzu ist in A.P. Turner, J. Pickup, Biosensor 1 (1985), 85–115 und in J.St. Soeldner, Am.J.Med. 70 (1981), 183–198 gegeben.

Diese elektrochemischen Methoden beruhen auf der Oxidation der Glukose zu Glukonsäure und H_2O_2 , welche entweder katalytisch an Edelmetallelektroden erfolgt — J. Soeldner, H. Lerner, J. Giner, Cl. Colton in Ann. N.Y. Acad. Sci. 428 (1984), 263–277: Polarographie der Glukose an einer Pt-Elektrode — oder enzymatisch mit immobilisierter Glukose-Oxidase durchgeführt wird. Ein nach letztgenanntem Verfahren hergestellter Glukose-Detektor (E. Pfeiffer, Diabetologia 30 (1987), 51–65) weist eine ausreichende Stabilität von etwa 50 Tagen auf.

Bei den genannten elektrochemischen Verfahren treten jedoch die Meßgenauigkeit beeinträchtigende Nebenreaktionen auf. Direktoxidation an Edelmetallelektroden führt auch zur Oxidation anderer in der untersuchenden Flüssigkeit vorhandener Stoffe.

Enzymatische Methoden werden durch die kurze Lebensdauer der Glukose-Oxidase limitiert. Zusätzlich tritt das Problem der Adsorption chemischer Verbindungen an den Elektroden auf.

Um diese, die Stabilität der Detektoren beeinträchtigenden Faktoren zu umgehen, wurden spektroskopische Methoden zur Messung der Glukose-Konzentration entwickelt. In der EP 0160768 wird die Spektrometrie eines Gewebestückes im nahen Ultrarot-Bereich zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration beschrieben. Es wird ein komplexes Meßsignal detektiert, das mittels Computer mit der Glucose-Konzentration korreliert werden muß.

In Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 25 (1979), 28–31, beschreiben March, Engermann und Rabinovitch die Messung der Glukose-Konzentration durch Ermittlung der optischen Rotation des Augenwassers mittels einer nach herkömmlicher Art konzipierten polarimetrischen Anordnung auf einer Kontaktlinse.

Beide letztgenannten Verfahren weisen zwar eine gegenüber elektrochemischen Methoden erhöhte Stabilität auf, sind jedoch nicht invasiv, d. h. nicht zur Implantation geeignet.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine zur Implantation geeignete Meßvorrichtung zur kontinuierlichen Glukose-Konzentrationsbestimmung zu entwickeln, mit der spezifische verzögerungsfreie Signale erhalten werden, d. h. eine Übereinstimmung der momentanen Blutzuckerkonzentration und der gemessenen Glukose-Konzentration gegeben ist, weiterhin eine mehrjährige Stabilität garantiert wird und die deshalb als wesentlicher Bauteil einer künstlichen β -Zelle verwendet werden kann.

Diese Aufgabe wird erfundungsgemäß dadurch gelöst, daß im Ultrafiltrat der interstitiellen Flüssigkeit die optische Rotation der Glukose durch Einsatz eines echten Zwei-Strahl-Systems (Meß- und Vergleichsküvette) gemessen wird, wobei das Ultrafiltrat durch eine semipermeable Membran, mit welcher die Küvetten ausgestattet sind, erhalten wird.

Die erfundungsgemäße Meßvorrichtung besteht im wesentlichen aus einer Lichtquelle (LQ), zwei mit semipermeablen Membran ausgestatteten Kävetten (MK und VK) und einem Lichtdetektor (LD). Der aus der Lichtquelle (LQ) emittierte Strahl wird zum einen auf die Meßküvette (MK) geleitet, wo er nach Linearpolarisierung (PO) die optisch aktive Probe passiert, in der die Ebene des Lichtes von der Glukose gedreht wird, so daß hinter dem am Ende der Meßküvette fest eingestellten Analysator (AN) je nach Glukosekonzentration eine unterschiedliche Intensität gemessen wird. Zum anderen wird das emittierte Licht unpolarisiert durch die Vergleichsküvette

geleitet, in welcher sich ebenfalls das die Glukose enthaltende Ultrafiltrat befindet. Das Verhältnis der Intensitäten des Meß- und Vergleichsstrahls kann direkt mit der Glukose-Konzentration korreliert werden.

Die erfindungsgemäße Meßvorrichtung ist in den Abb. 1 und 2 dargestellt.

Abb. 1 zeigt eine Meßvorrichtung mit einer Lichtquelle (*LQ*), einem Detektor (*LD*), einer Meßküvette (*MK*) und einer hierzu parallel angeordneten Vergleichsküvette (*VK*). Beide Küvetten sind längsseitig mit einer semipermeablen Membran aus biokompatiblem Material (z. B. Dialysefolien) ausgestattet. Die Filtration der interstitiellen Flüssigkeit durch diese Membran ergibt das Ultrafiltrat. Die Fenster der Vergleichsküvette (*VK*) bestehen aus einfachem Glas, z. B. Grauglas. Der Querschnitt der Küvetten kann rund oder auch elliptisch sein, wobei durch die abgeflachte Form das Verhältnis der Filtrationsfläche zur Diffusionsstrecke vergrößert wird.

In der Meßküvette (*MK*) sind statt der Glasfenster dort der Polarisator (*PO*) und der Analysator (*AN*) unter einem festen Winkel angeordnet. Der Winkel kann etwas von 90° abweichen. Diese geringfügige Abweichung ist bezüglich des Vorzeichens so gewählt, daß eine Vergrößerung der Glukose-Konzentration in der Meßküvette die Lichtintensität hinter der Küvette vergrößert. Dadurch wird eine verbesserte Meßgenauigkeit erzielt. Das Verhältnis der Intensitäten des Meß- und Vergleichsstrahls dient als Signal für die Glukose-Konzentration. Es wird bei der geschilderten Parallelanordnung unter Synchronisation mit einer Wechselblende (*WB*) vor den beiden Küvetten im Lichtdetektor (*LD*) ermittelt. Diese Wechselblende kann mechanisch sein und z. B. magnetisch bewegt werden oder aus opto-elektronischen Bauteilen bestehen.

Abb. 2 zeigt die erfindungsgemäße Meßvorrichtung mit serieller Anordnung von Meß- und Vergleichsküvetten, d. h. die Lichtquelle (*LQ*) ist zwischen diesen angeordnet. Der Aufbau der Küvetten ist analog dem in der parallelen Anordnung geschilderten. Zur Ermittlung des Verhältnisses der Intensitäten von Meß- und Vergleichsstrahl sind zwei Lichtdetektoren (*LD*) erforderlich, welche jeweils hinter den Küvetten angeordnet sind. Mit dieser Anordnung kann das Intensitätsverhältnis kontinuierlich erhalten werden.

Durch die Wahl einer bestimmten Wellenlänge, von der die optische Rotation für jede Substanz in charakteristischer Weise abhängt, und/oder eines Graufilters zur Intensitätsminderung des Vergleichsstrahls kann die Meßgenauigkeit noch entsprechend verbessert werden.

Mit einem optischen Meßsystem (Spektralphotometer DMR 21 der Firma Zeiss, Oberkochen, BRD) gemäß Abb. 1 wurden 3 Eichkurven aufgenommen (Abb. 3). Die Meßwellenlänge betrug 590 nm, die Länge der Küvetten 25 mm. Zur Polarisation und Analyse des Lichtes wurden Filter des Typs UK (Spindler & Hoyer, Göttingen, BRD) verwendet. Die Intensität des Vergleichslichtes war auf 1/400 herabgesetzt. Gemessen wurde die Glukose-Konzentration in Wasser, Plasma und ultrafiltriertem Plasma bei 22°C. Dabei ist der erhaltene Meßwert, (Lichtintensität nach Vergleich von Meß- und Meßvergleichsstrahl) angegeben in mV, gegen die Glukose-Konzentration, angegeben in mg/dl, aufgetragen.

In dem mittels der semipermeablen Membran erhaltenen Ultrafiltrat der interstitiellen Flüssigkeit wird ein Glukose-Signal detektiert, welches praktisch verzögerungsfrei der momentanen Blutzuckerkonzentration folgt, was anhand der Abb. 4a, b gezeigt ist.

Abb. 4a) zeigt das Glukose-Konzentrationsprofil im Ultrafiltrat der interstitiellen Flüssigkeit eines Meerschweinchens.

Dazu wurde einem narkotierten spontan atmenden Meerschweinchen zwischen Fell und Muskelfascie im Unterbauch ein einseitig verschlossenes etwa 5 cm langes Stück eines 10 mm breiten Dialyse-Schlauches aus Cupramin (Serva, Heidelberg, BRD) eingelegt. Die Trengrenze liegt bei 12 000 Dalton. Die Schlauchstücke waren einen Tag lang vorher in isotonischer Natriumchlorid-Lösung vorgequollen und mit wenig, etwa 500 µl Natriumchlorid-Lösung gefüllt.

Die Glukose-Konzentration wurde zu den angegebenen Zeiten im Dialyseschlauch gemessen.

Anschließend wurde die Glukose-Konzentration nach intraperitonealer Insulingabe bestimmt, indem dem Ultrafiltrat und dem Blut je Proben zur Messung entnommen wurden.

Abb. 4b) zeigt, wie die Glukose-Konzentration im Blut sinkt und die Zuckerkonzentration im Dialyseschlauch (d. h. des Ultrafiltrats) trotz der 20minütigen Gesamteinstellzeit praktisch verzögerungsfrei folgt, wobei die Veränderung im Ultrafiltrat unwesentlich geringer als die des Blutes ist. Aufgrund dieser verzögerungsfreien Signal-Detektion ist die beanspruchte Meßvorrichtung zur Implantation geeignet.

Die erfindungsgemäßen optischen Meßsysteme entsprechend den Abb. 1 und 2 lassen sich mit Hilfe der Dioden-Technologie und Mikroelektronik miniaturisieren und dadurch leicht unter die Haut implantieren.

Hierfür können Leucht- oder Laserdioden geeigneter Wellenlänge (Rot-, Gelb- oder Grün-Bereich) als Lichtquellen (*LQ*) eingesetzt werden. Als Lichtdetektoren (*LD*) können Fotodioden Verwendung finden.

Der mit der geschilderten Meßvorrichtung ermittelte Wert für die Glukose-Konzentration im Ultrafiltrat der interstitiellen Flüssigkeit kann direkt zur Steuerung einer ebenfalls subkutan implantierten Insulinpumpe und damit zur Herstellung einer künstlichen β -Zelle dienen. Die Techniken der Signalübermittlung und Steuerung miniaturisierter Insulinpumpen sind bekannt (s. J. St. Soeldner, Ann. J. Med. 70 (1981), 183–194).

Darüber hinaus ist auch eine Verbindung der implantierten Meßvorrichtung mit einer extern getragenen Insulinpumpe möglich. Die kontinuierliche Messung und Informationsübermittlung an rechnergestützte Insulinpumpen erlauben auch hier dem Träger eine automatische, dem momentanen Zustand angepaßte Einstellung und dadurch bedingte Normalisierung des Blutzuckerspiegels.

Der Vorteil der erfindungsgemäßen Meßvorrichtung besteht darin, daß eine stoffliche Eigenschaft leicht und präzise gemessen werden kann, ohne daß dazu chemische Umsetzungen und/oder aufwendige Konstruktionen notwendig sind. Die Messung kann daher nicht durch Nebenreaktionen, Alterung bestimmter Substanzen oder störende Ablagerungen vorhandener biologischer Spezies beeinträchtigt werden.

Die nach der geschilderten Meßvorrichtung erhaltenen Signale zeichnen sich durch eine genaue Anzeige aus. Die Korrelation zwischen der Glukose-Konzentration im Blut und der im Ultrafiltrat ist gegeben. Durch die Wahl des Zwei-Strahl-Systems werden die durch opto-elektronische Komponenten verursachten Instabilitäten

eliminiert, weil die zu untersuchende Flüssigkeit sowohl Meß- als auch Vergleichsmedium ist. Dadurch wird eine hohe Langzeitstabilität garantiert. Mit Hilfe der Mikroelektronik und der Dioden-Technologie ist eine solche Meßvorrichtung leicht miniaturisierbar und implantierbar und als wesentliches Element einer künstlichen β -Zelle geeignet.

5

Patentansprüche

1. Meßvorrichtung zur kontinuierlichen Bestimmung der Glukose-Konzentration in interstitiellen Flüssigkeiten durch Ermittlung der optischen Rotation der Glukose, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Lichtquelle (*LQ*), eine Meßküvette (*MK*) mit Polarisator (*PO*) und Analysator (*AN*) sowie eine Vergleichsküvette (*VK*) und mindestens einen Licht-Detektor (*LD*) aufweist, beide Küvetten längsseitig mit einer semipermeablen Membran ausgestattet sind, und die Vorrichtung implantierbar ist.
- 10 2. Meßvorrichtung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Polarisator (*PO*) und der Analysator (*AN*) unter einem festen Winkel angeordnet sind.
- 15 3. Meßvorrichtung gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Winkel zwischen Polarisator (*PO*) und Analysator (*AN*) ungleich 90° , jedoch vorzugsweise nur wenig von 90° verschieden ist.
4. Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß der Winkel zwischen Polarisator (*PO*) und Analysator (*AN*) um 10° von 90° verschieden ist.
- 20 5. Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Querschnitt der Küvetten elliptisch ist.
6. Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Vergleichsküvetten mit einem die Lichtintensität reduzierenden Filter ausgestattet ist.
- 25 7. Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Küvetten parallel angeordnet sind, eine aus optoelektronischen Bauteilen bestehende Wechselblende (*WB*) vor beiden angebracht ist und nur ein Detektor (*LD*) verwendet wird.
8. Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtquelle (*LQ*) zwischen den Küvetten angeordnet ist und jeder Küvette ein Detektor (*LD*) zugeordnet ist.
- 30 9. Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lichtquelle (*LQ*) Leucht- oder Laser-Dioden und als Detektor (*LD*) Fotodioden enthält.
10. Verwendung einer Meßvorrichtung gemäß Ansprüchen 1 bis 9 zur Steuerung einer rechnergestützten Insulinpumpe.

35

40

45

50

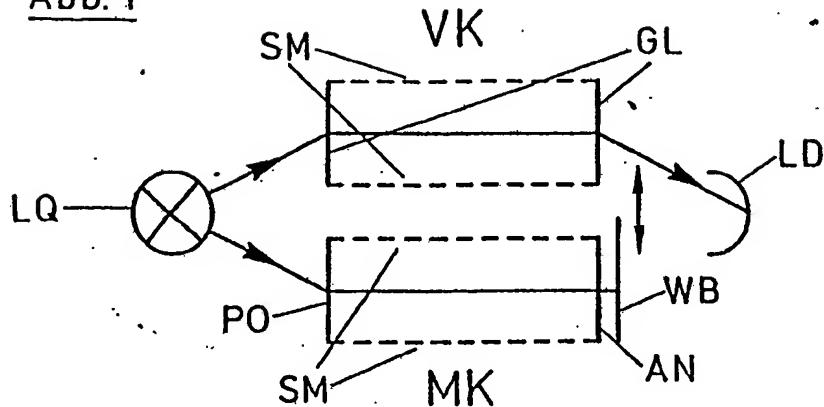
55

60

65

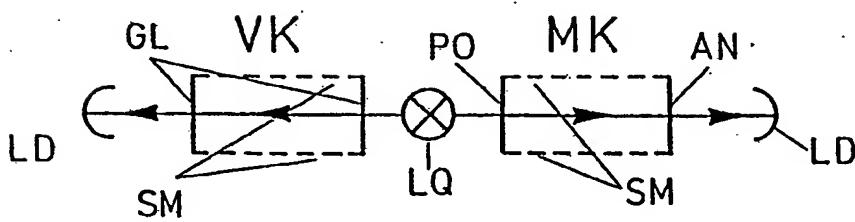
- Leerseite -

Abb. 1



LD Licht-Detektor
 VK Vergleichs-Küvette
 MK Meßküvette
 LQ Lichtquelle
 SM semipermeable Membran
 GL Glas
 WB Wechsel-Blende
 PO Polarisator
 AN Analysator

Abb. 2



LD Licht-Detektor
 VK Vergleichs-Küvette
 MK Meßküvette
 LQ Lichtquelle
 SM semipermeable Membran
 GL Glas
 PO Polarisator
 AN Analysator

3736092

Abb. 3

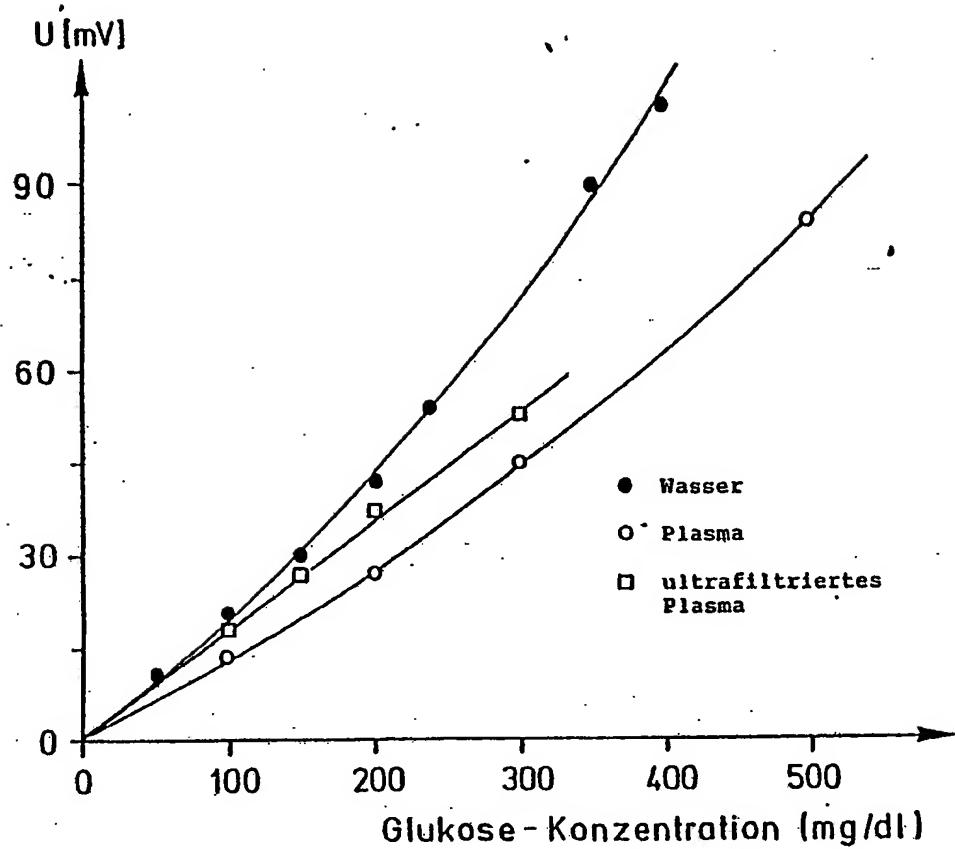
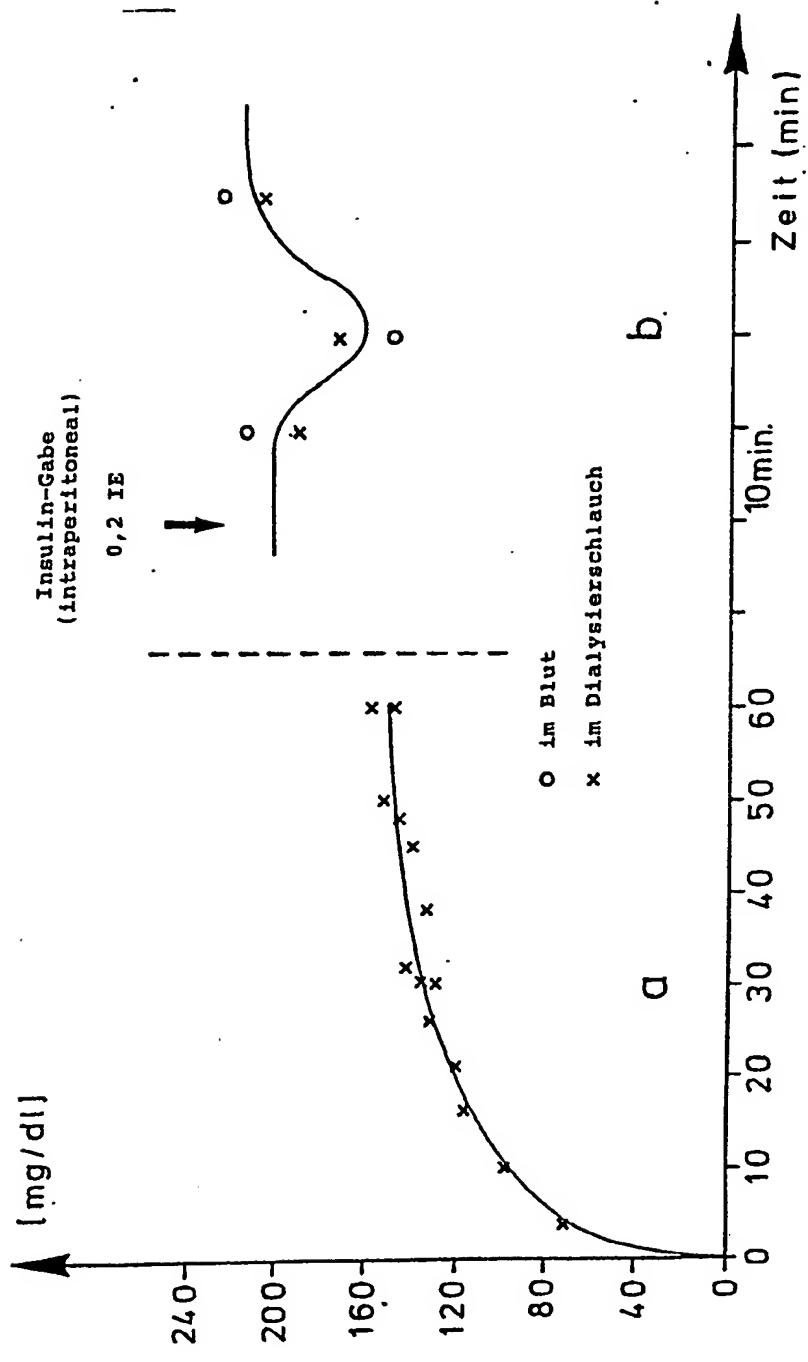


Abb. 4a, b
Glukose Konzentration



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.